

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE ^{No} 308

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

MISÈS SAMUEL

Né le 15 Juillet 1900 à Botosani (Roumanie)

GUÉRISON DES STOMATITES
DE LA LEUCÉMIE AIGÜE

PAR LE TRAITEMENT NOVARSÉNOBENZOLÉ

Président : M. CLERC, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

MISÈS SAMUEL

Né le 15 Juillet 1900 à Botosani (Roumanie)

GUÉRISON DES STOMATITES
DE LA LEUCÉMIE AIGÜE

PAR LE TRAITEMENT NOVARSÉNOBENZOLÉ

Président : M. CLERC, Professeur

PARIS
AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1933

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	N...
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	MARION.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMERRE.
Clinique chirurgicale	LENORMANT.
	CUNÉO.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique	GOSSET.
Clinique urologique	TERRIEN.
	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE . Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN Pathologie médicale.
 BÉNARD (Henri). Pathologie médicale.
 BROCC..... Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CADENAT..... Pathologie chirurgicale.
 CATHALA Pathologie médicale
 CHABROL..... Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 CHAVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HARVIER..... Pathologie médicale.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 HUTINEL Pathologie médicale.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) .. Chimie biologique.
 LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 MONDOR Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique.
 OLIVIER..... Anatomie.
 PIÉDELIÈVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHET Fils Physiologie.
 SANNIE..... Chimie biologique.
 SÉZARY Dermatologie et syphili-
 graphie.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 et comparée.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur)..... Pathologie médicale.
 VAUDESCAL Obstétrique.
 VELTEP Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX..... Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

MM.

RETTERER Histologie.
 ZIMMERN..... Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DU COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
N... ..	Clinique médicale.	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	LE LORIER.....	Clinique obstétricale.
BASSET.....	Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAL ...	Clinique obstétricale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.	METZGER	Clinique obstétricale.
HEITZ-BOYER...	Clinique chirurgicale.	GUÉNIOT	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire.....	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé....		Education physique.
LEDOUX-LEBARD		Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES GRANDS-PARENTS

En hommage de leur affection.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

En témoignage de ma profonde affection, de mon respect et de mon éternelle reconnaissance.

A MA FEMME

Qui fut la compagne courageuse et dévouée de toutes mes études.

A MON FILS

A MES BEAUX-PARENTS

A MA BELLE-SŒUR, A MES BEAUX-FRÈRES

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. CLERC

Professeur de Pathologie médicale à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Lariboisière
Officier de la Légion d'Honneur

Hommage de notre respectueuse gratitude pour le grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de notre thèse.

AU DOCTEUR J. MARGULIÈS
ET A LÉON ROSENFELD, CHIRURGIEN-DENTISTE

*Qui furent toujours pour moi
les meilleurs des amis.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. LEBEDINSKY

Stomatologiste des Hôpitaux
Directeur de l'Ecole de Chirurgie Dentaire
et de Stomatologie de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

*Qu'il trouve ici l'expression
de ma reconnaissance et de
mon admiration.*

A MESSIEURS LES DOCTEURS
HENRI BAYLE ET MAURICE MAXIMIN

*Avec nos sentiments de re-
connaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR P.-EMILE WEIL

Médecin de l'Hôpital Tenon
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a inspiré le sujet
de cette thèse. Nous lui adres-
sons nos respectueux remercie-
ments et le prions d'agréer notre
profonde reconnaissance pour
sa haute bienveillance à notre
égard.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. ISCH-WALL

Ancien Interne des Hôpitaux
Ancien chef de clinique de la Faculté de Médecine
Assistant à l'Hôpital Tenon
Croix de Guerre

*Qui a bien voulu nous guider
dans ce travail, en témoignage
de ma reconnaissance.*

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR GILBERT (*in memoriam*)

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. DELBET.

MONSIEUR LE PROFESSEUR B. CUNÉO.

MONSIEUR LE DOCTEUR POTHERAT (*in memoriam*).

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ C. LIAN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHEVASSU

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. BEZANÇON.

MONSIEUR LE DOCTEUR E. LESNÉ.

M. LE DOCTEUR LORTAT-JACOB (*in memoriam*).

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. GUILLAIN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LÉVY-SOLAL.

M. LE PROFESSEUR P. TEISSIER (*in memoriam*).

MONSIEUR LE PROFESSEUR TERRIEN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. LEMAITRE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. LEGUEU.

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. CLAUDE.

AVANT-PROPOS

La leucémie aiguë a été isolée en 1889 par EBSTEIN des leucémies à marche lente, et c'est le professeur GILBERT et M. P.-Emile WEIL qui la firent connaître en France par deux mémoires (1899 et 1904) qui nous en donnent une description que nous pouvons considérer comme définitive.

Actuellement tous les efforts portent sur l'interprétation des caractères hématologiques et anatomiques de la maladie et sur la recherche de sa pathogénie exacte.

A côté de ces questions dont l'importance est indiscutable, l'attention du praticien est attirée par les accidents bucco-pharyngés de la leucémie aiguë, accidents qui sont des plus douloureux et entraînent des troubles fonctionnels graves.

L'aspect gangréneux de ces lésions a inspiré à M. P.-Emile WEIL l'idée « d'essayer de soulager le malade par le traitement novarsénobenzolé dont l'efficacité était reconnue dans tous les cas de gangrène de la bouche et du pharynx, angine de Vincent

gingivite ulcéro-membraneuse primitive ou secondaire aux intoxications mercurielles ou bismuthiques ».

Dans deux cas suivis par les docteurs P. Emile WEIL et P. ISCH-WALL, ce traitement novarsénobenzolé « a non seulement amélioré, mais guéri les ulcérations de la cavité buccale ».

Deux cas récents ayant été traités avec le même succès par le novarsénobenzol, M. P.-Emile WEIL a estimé fort à propos de nous suggérer ce sujet de thèse, capable d'intéresser le praticien d'autant plus que le traitement préconisé apporte au malade un grand soulagement.

Qu'il nous soit permis avant de commencer notre modeste travail, d'exprimer ici nos plus vifs remerciements à Monsieur le Docteur P.-Emile WEIL pour toute sa bienveillance témoignée et à M. le Docteur P.-ISCH-WALL pour les conseils précieux qu'il nous a prodigués.

PLAN GÉNÉRAL

I. — Historique des lésions bucco-pharyngées de la leucémie aiguë.

II. — Étude clinique des lésions bucco-pharyngées.

III. — Bactériologie et Anatomie pathologique.

IV. — Pathogénie.

V. — Traitement par le novarsénobenzol.

VI. — Observations.

VII. — Conclusions.

HISTORIQUE DES LÉSIONS BUCCO-PHARYNGÉES DANS LA LEUCÉMIE AIGÜE

Tous les auteurs ont insisté sur l'importance des *signes bucco-pharyngés* de la leucémie aiguë. EBSTEIN les avait signalés en 1892 ; le professeur GILBERT et P.- Emile WEIL les ont étudiés dans leur mémoire en 1899, en décrivant une forme bucco-pharyngée de la maladie ; ils insistèrent à nouveau, sur leur importance dans leur second mémoire de 1904, et pensent « que c'est l'aspect le plus fréquent sous lequel se montre l'affection ». PINKUS considère la stomatite comme un signe habituel qui aide à faire le diagnostic de la leucémie aiguë. WECHSELMANN et HIRSCHFELD ont vu le noma avant l'apparition de la formule leucémique du sang. et ils en font un signe précurseur.

On a dit de ces lésions qu'elles étaient constantes. R. GORY pense « qu'en réalité elles sont seulement très fréquentes » car d'après lui, la simple sécheresse de la bouche et de la langue, la fétidité de l'haleine ne peuvent être considérées comme des lésions spéci-

fiques. Il réserve ce nom à la gingivite, à la stomatite et à l'angine.

NOBEL admet que la stomatite existerait chez 70 % de leucémiques aiguës. Boudet constate la présence de l'angine ou de la stomatite dans 66 % des cas, avec, pourtant une plus grande fréquence de cette dernière. Sur 123 observations, il trouve 61 fois la stomatite, 36 fois l'angine, et dans 26 cas les deux affections coïncident.

Les accidents bucco-pharyngés sont si caractéristiques que l'on pouvait se demander si l'infection, peut-être spécifique de la maladie ne siégeait précisément pas au niveau du pharynx, tout au moins dans certains cas. BOUDET observant la fréquence de l'adénopathie cervicale apparaissant avant les autres adénopathies et la présence au début et parfois seul du ganglion sous-angulo-maxillaire, qui est le ganglion de l'amygdale, ne pouvait pas s'empêcher de dire que « L'hypothèse vient aussitôt à l'esprit d'un chancre d'inoculation au niveau des premières voies digestives et de son adénopathie secondaire, la maladie ne survenant qu'après une infection générale ».

ÉTUDE CLINIQUE DES LÉSIONS BUCCO-PHARYNGÉES

L'apparition des lésions bucco-pharyngées s'accompagne, le plus souvent, d'un syndrome infectieux sévère. La température et au-dessus de 39°, dépassant parfois même 40°, le pouls est en rapport avec la fièvre, le malade est abattu, anxieux.

La symptomatologie de la leucémie aiguë est dominée par les troubles fonctionnels des lésions bucco-pharyngées. Celles-ci s'accompagnant, en effet, de douleurs spontanées et provoquées par la mastication (dysphagie) ou tout simplement par le contact des muqueuses enflammées avec les aliments. La mastication et la déglutition sont rendues très pénibles, voire même impossibles. L'obstacle dû à l'hypertrophie des amygdales est parfois assez considérable pour gêner mécaniquement la respiration qui devient bruyante, dyspnéique.

Dans les cas graves, les lèvres sont sèches, fendillées et recouvertes de sang desséché ; on remarque fréquemment au pourtour de l'orifice buccal, des vési-

cules d'herpès. Le malade ouvre difficilement la bouche, peut à peine tirer la langue qui peut être sèche, tuméfiée, souvent fuligineuse, recouverte par un enduit noirâtre, dû au suintement sanguin, l'haleine est fétide, repoussante.

Les gencives, d'abord rouges, vernissées, tuméfiées, ne tardent pas à pâlir ; un liseré grisâtre apparaît au niveau de la sertissure des dents. Les gencives deviennent ensuite fongueuses et ramollies, leur bord libre se décolle. Autour de certaines dents, le plus souvent cariées, ou dont il ne reste que la racine, la muqueuse devient noirâtre. Il se forme, en ces endroits, des ulcérations à bord tuméfiées, dont le fond tomenteux, saignant est recouvert d'un exsudat composé de sang et de débris sphacelés. La gencive découvre plus ou moins haut le collet des dents par un processus d'extension de l'ulcération. Un suintement sanglant sourd entre la gencive et les collets dentaires, suintement qui, parfois, se transforme en petites hémorragies ou donne même lieu à une véritable stomatorragie.

Les lésions peuvent s'étendre à la muqueuse jugale, ainsi qu'à la voûte palatine, le voile du palais ou la langue ; par leur extension en surface et en profondeur elles aboutissent parfois au noma. On a vu même le sphacèle aller jusqu'à l'ostéomyélite du maxillaire avec élimination de séquestres.

L'angine débute le plus souvent par une angine rouge, les amygdales sont hypertrophiées, arrivant parfois même à se toucher. C'est devant cette hyper-

trophie considérable et en l'absence d'autres symptômes apparents, que des laryngologistes ont pût être plusieurs fois dirigés vers un faux diagnostic, pensant à une simple hypertrophie et décidant une intervention dont les suites ont été fatales pour les malades, par les hémorragies post-opératoires.

Dans la plupart des cas, sur la surface de ces amygdales tuméfiées, apparaît un exsudat grisâtre qui, lorsqu'il est enlevé, découvre une ulcération dont le fond est sanieux.

Dans certains cas, on a vu des fausses membranes recouvrir les amygdales et la luette, prenant un aspect diphtéroïde, ce qui a causé des erreurs de diagnostic. GORY cite un cas de leucémie aiguë où l'autopsie révéla des fausses-membranes tapissant la muqueuse du pharynx et du larynx.

BOUDET signale la fréquence de l'adénopathie sous-angulo-maxillaire et cervicale, apparaissant avant celle d'autres régions.

En résumé la lésion typique est l'ulcération gangréneuse recouverte d'une fausse-membrane, ulcération dont le siège peut être quelconque dans la cavité buccale.

BACTÉRIOLOGIE ET ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Bactériologie. — On a trouvé dans les lésions bucco-pharyngées la flore microbienne banale de la bouche ; mais des recherches suivies, n'ont pas été faites.

Ch. AUBERTIN cite un cas de Louste, qui est entré à l'hôpital avec un diagnostic d'angine de Vincent bactériologiquement constatée. GORY note dans sa thèse « que les lésions ulcéreuses de la leucémie aiguë présentent parfois l'association fuso-spirillaire. Aussi trouve-t-on plusieurs observations de leucémiques aiguës traités pour angine de Vincent bactériologiquement confirmées. »

FOUREST d'Alger ayant à soigner un malade atteint d'un état gingival rappelant par ses caractères la pyorrhée, fait faire un examen du pus qui révéla la présence de nombreux spirilles. Par la suite, un examen hématologique permit de découvrir chez ce malade une leucémie aiguë.

En somme flore microbienne banale à prédominance des fuso-spirilles.

Anatomie Pathologique

GENCIVES. — Noël FIESSINGER et MARIE donnent la description suivante : « L'épithélium stratifié de la gencive présente un aspect normal, les assises cellulaires sont régulières. Les lésions siègent dans la couche sous-épithéliale. Elles consistent en des hémorragies diffuses et des lymphomes. Chaque papille est remplie d'un véritable amas de globules rouges, plus ou moins altérés, leur abondance accentue les saillies papillaires. Au-dessous de cette couche et plus profondément on voit une zone lymphomateuse, elle forme une nappe régulière où se découvrent de nombreux mononucléaires à noyaux pâles et pauvre en chromatine et de nombreux lymphocytes. Dans ces deux couches hémorragiques et lymphomateuse, cheminent des capillaires distendus à parois altérées et rompues, ou bien des capillaires bouchés par des amas de globules blancs dégénérés et pycnotiques. »

AMYGDALES d'après BOUDET.

« La lésion principale consiste en une prolifération de tout le tissu lymphoïde en une couche presque ininterrompue dans laquelle les septa sont à peine distincts, il y a une assez grande quantité de macrophages.

L'aspect de l'amygdale est en somme celui du ganglion. »

Nous voyons qu'il s'agit dans ces descriptions de lésions anatomiques spécifiques de la leucémie aiguë et rencontrées dans tous les organes.

La lésion gangréneuse qui se greffe sur ces tissus, intéresse toutes les couches de la muqueuse. On distingue une zone superficielle qui est un véritable escarre, avec tissus mortifiés et une zone profonde, avec réaction inflammatoire.

Les éléments tissulaires sont altérés : dégénérescence pycnotique, transformation des cellules fixes du tissu conjonctif en cellules rondes.

PATHOGÉNIE

Le professeur LEBEDINSKY divise les stomatites en deux groupes : stomatite spécifique et stomatite septique.

Il appelle stomatite spécifique, une affection de la muqueuse buccale qui n'est qu'une manifestation d'une maladie générale, ayant le même agent pathogène spécifique connu ou inconnu que la maladie générale qui lui a donné naissance ;

et stomatite septique, toute infection primitive ou secondaire de la muqueuse buccale qui a pour agent pathogène le polymicrobisme buccal.

A laquelle de ces 2 formes se rattache la stomatite de la leucémie aiguë ?

Nous avons consulté, à côté des traités classiques, de nombreuses publications sur la leucémie aiguë sans avoir pu y trouver de précisions sur la pathogénie des lésions bucco-pharyngées.

S'agit-il de lésions spécifiques de la maladie ? On pourrait y penser si la théorie infectieuse de la leucémie aiguë, basée sur les caractères cliniques de

la maladie était démontrée ; la stomatite serait ainsi engendrée par un agent spécifique.

Mais il existe aussi une théorie néoplasique de la leucémie aiguë, d'après laquelle les lésions buccales pourront être interprétées comme le résultat du processus néoplasique. Nous retrouvons en effet, les mêmes caractères anatomo-pathologiques dans les tissus gingivaux que dans les autres organes. D'après FOIX, la lésion siège dans la sous-muqueuse et consiste en une infiltration de cellules blanches.

Ch. RUPPE constate l'absence de signes inflammatoires, l'allure scorbutique et non infectieuse de la stomatite de la leucémie aiguë, en discordance avec la fièvre élevée que le malade présente.

GORY remarque que ces lésions ulcéreuses présentent parfois l'association fuso-spirillaire, cette dernière parasitant souvent toute ulcération pharyngée, amygdalienne ou buccale.

Ainsi que nous le voyons plus haut, nous pouvons constater que la stomatite de la leucémie aiguë paraît avoir été attribuée à un processus spécifique de la maladie.

Dans les observations que nous possédons, nous remarquons qu'un état infectieux marqué se dessine dès l'apparition des lésions buccales. Cet état se retrouve aussi dans d'autres observations de leucémie aiguë s'accompagnant de lésions bucco-pharyngées.

L'aspect gangréneux de ces lésions joint au tableau clinique que le malade présente au moment de leur apparition (poussée fébrile et aggravation

des signes généraux déjà existants) nous permettent de penser à l'hypothèse d'une pathogénie septique de ces lésions bucco-pharyngées.

Examinons donc la pathogénie de la stomatite septique et voyons si nous retrouvons les mêmes conditions pathogéniques dans la stomatite de la leucémie aiguë.

Le mécanisme de l'éclosion des stomatites est bien connu. Il n'est pas de milieu où la flore microbienne soit aussi abondante et aussi variée que dans la cavité buccale ; mais à l'état normal il s'établit une sorte d'équilibre entre les éléments d'attaque et les réactions de défense. La nocivité des multiples micro-organismes qui ont pour habitat la cavité buccale et qui y trouvent d'excellentes conditions de développement, est utilement contrebalancée par de puissants moyens défensifs. Ceux-ci sont constitués surtout par la phagocytose ainsi qu'en témoigne la richesse des réseaux et relais lymphatiques buccaux et péri-buccaux, puis par une salive, par le balayage actif de la cavité buccale au moment de la mastication et de la parole, par l'antagonisme des différentes espèces microbiennes.

Or les principaux de ces éléments, qui maintiennent l'équilibre biologique du milieu buccal, sont sous la dépendance directe de l'état général et n'agissant que si l'équilibre biologique qui constitue l'état de santé est sauvegardé.

A l'état de maladie, au contraire, les réactions de défenses de l'organisme se trouvent affaiblies. La

salive peut-être altérée en quantité et en qualité, la cellule de la muqueuse buccale peut être dans un état de débilité morbide et surtout l'affaiblissement des leucocytes peut être énorme. Il en résulte que la virulence des microorganismes se trouve exaltée, ce qui détermine, en définitif, des lésions plus ou moins importantes de la muqueuse buccale.

Ces lésions, dans leur évolution anatomo-pathologique, peuvent passer par plusieurs périodes : érythémateuse, érythémato-pultacée, ulcéro-membraneuse et gangréneuse.

La stomatite ulcéro-membraneuse représente une des périodes de la stomatite polymicrobienne avec prédominance du groupe fuso-spirillaire, revêtant rapidement la forme ulcéreuse et survenant chez les individus prédisposés par leur mauvais état général et à la suite de causes locales de débilitation.

Revenons à la stomatite de la leucémie aiguë.

Cette stomatite survient chez un individu extrêmement débilité par la maladie. Localement, la vitalité de la muqueuse buccale est très amoindrie par le bouleversement de l'architecture normale, résultant de la réaction conjonctive et embryonnaire, spécifique de la leucémie aiguë.

La phagocytose, que nous avons vu tenir le rôle principal dans la défense locale contre l'infection, est très diminuée.

Nous savons que ce sont les polynucléaires à granulations neutrophiles, avec des propriétés peroxydantes et protéolytiques, qui jouent le rôle principal dans la

défense contre les infections. Normalement, ils représentent les trois quarts du nombre total des leucocytes.

Dans la leucémie aiguë leur nombre s'abaisse et ne se retrouvent plus que dans la proportion de 1 à 10 %. Si leur nombre absolu au millimètre cube est souvent au-dessus du chiffre normal, nous pouvons remarquer que les gangrènes bucco-pharyngées de nos observations s'accompagnaient d'une diminution réelle de ces granulocytes (0 à 7 %).

Les cellules embryonnaires du sang du leucémique aiguë, ne possèdent pas de peroxydases ; et quant au ferment protéolytique, il semble établi à l'heure actuelle, qu'il n'appartient jamais aux lymphocytes. Le pouvoir phagocytaire de ces cellules est diminué et faible. Elles ne peuvent en aucun cas suppléer les polynucléaires.

Donc : état général débilité, vitalité locale amoindrie, moyens de défenses contre l'infection en partie ou totalement absents, tous les éléments nécessaires à l'éclosion d'une stomatite septique sont présents.

La non spécificité des lésions bucco-pharyngées de la leucémie aiguë est donc probable cliniquement. Le facteur important de leur production est certainement l'agranulocytose. Nous voyons d'ailleurs, ces lésions accompagnaient tous les processus agranulocytaires : toxiques (arsénobenzènes), infectieux (angine agranulocytaire) ou évolutifs (transformation aiguë terminale de leucémie chronique). Et nous pourrions étendre cette pathogénie aux accidents amygdaliens de tous ces processus.

Mais cette hypothèse une fois envisagée pour des considérations d'ordre clinique, il fallait qu'elle soit confirmée par un argument thérapeutique, c'est-à-dire obtenir la guérison de ces lésions par les arsénobenzols, remèdes spécifiques des lésions gangréneuses de la bouche et du pharynx.

Dans les quatre observations que nous présentons le novarsénobenzol a agi avec la même efficacité que nous lui connaissons dans le traitement de l'angine de Vincent; les lésions ont disparues, la muqueuse reprenant son aspect normal.

La question de la spécificité des lésions bucco-pharyngées est ainsi jugée par un véritable traitement d'épreuve, celui-ci n'influençant que les lésions des muqueuses et laissant le processus hématologique évoluer inexorablement.

Nous pouvons donc conclure que les lésions bucco-pharyngées de la leucémie aiguë primitive ou secondaire à la leucémie chronique sont de nature gangréneuse banale et dues à la flore microbienne buccale avec prédominance de l'association fuso-spirillaire, qui s'exalte sur un organisme dont l'état général est profondément touché et les défenses contre l'infection sont très amoindries par la disparition des granulocytes du sang. Il en serait d'ailleurs de même pour toutes les gangrènes bucco-pharyngées qui surviennent au cours de divers états pathologiques du sang et des organes hématopoïétiques qui s'accompagnent d'agranulocytose.

TRAITEMENT PAR LE NOVARSÉNOBENZOL

Le traitement des spirilloses par les arsénobenzènes a été introduit dans la pratique à la suite des recherches expérimentales faites en 1910 par EHRLICH et HATA, sur l'action spirillicide, *in vitro* et *in vivo*, de ces produits chimiques.

C'est au Professeur ACHARD que nous devons l'emploi des arsénobenzènes dans les manifestations gangréneuses de la bouche et du pharynx ; avec ses élèves FLANDIN et DESBOUIS, il obtint en 1911 la guérison rapide de l'angine de Vincent.

GERBER, LEBLAYE traitèrent, après lui, la stomatite mercurielle par les mêmes produits et avec le même succès, et NETTER les appliqua dans le noma.

M. P.-Emile WEIL préconise le premier le traitement des lésions bucco-pharyngées de la leucémie aiguë tant primitive que secondaire à une leucémie chronique, par les arsénobenzènes.

Avec M. P. ISCH-WALL il obtint en 1932 deux belles guérisons.

Dans l'angine de Vincent et les stomatites la méthode de choix du traitement, est l'application locale du médicament en solution ou en poudre.

Dans les lésions bucco-pharyngées de la leucémie aiguë, en raison de leur gravité, M. P.-Emile WEIL, conseille les injections intra-veineuses de novarsénobenzol. Cette méthode est d'ailleurs justifiée par la faible action du traitement local, qui a été fait fortuitement dans certains cas où l'angine et la stomatite de la leucémie aiguë avaient été prises respectivement pour une angine de Vincent et une stomatite ulcéro-membraneuse. Dans le cas du Dr FOUREST, le traitement local par l'acétylarsan n'a donné aucune amélioration ce qui l'incita à demander un examen général du malade, examen qui découvrit la leucémie aiguë.

M. P.-Emile WEIL emploie d'ailleurs simultanément le traitement local et le traitement par voie intraveineuse.

Localement ont prescrit des grands lavages au bœck, qui détergent les muqueuses et des badigeonnages fréquents avec un collutoire de Novar à 1 p. 50.

Ainsi que nous pouvons le constater dans les observations qui suivent, le traitement par injections intra-veineuses de novarsénobenzol n'a pas de règles fixes mais est dicté par l'évolution des lésions bucco-pharyngées sous l'action du traitement. Il est indiqué toutefois, de commencer par des doses faibles comme 0 gr. 15 pour tâter la susceptibilité du malade. A

partir de la 2^e piqûre, deux méthodes sont à suivre :

a) ou bien on continue à injecter au malade, journellement une dose de 0 gr. 15 jusqu'à disparition complète des lésions, en lui faisant une dernière injection de 0 gr. 30 de consolidation, méthode qu'il est préférable de suivre, surtout dans les cas où les lésions sont étendues et l'état du malade très touché.

b) ou, après la 1^{re} piqûre de 0 gr. 15 de novarsénobenzol bien supportée par le malade, si les lésions de celui-ci sont étendus, mais l'état général moins touché, continuer par des doses de 0 gr. 30 tous les 2 jours.

Ces règles d'ailleurs ne sont pas absolues et comme nous venons de le dire plus haut, il faut tenir compte de l'évolution des lésions. Si celles-ci ne sont pas influencées d'une façon assez nette par les petites doses, ou même continuent d'évoluer, nous pouvons essayer les doses plus élevées de 0 gr. 30 à 2 jours d'intervalle, et 0 gr. 45 espacées de 2 ou 3 jours jusqu'à disparition complète des lésions, même avec un état général touché.

En fait, le clinicien reste seul juge des doses et des intervalles du traitement, car l'observation quotidienne des lésions buccales du malade pourra lui donner les meilleurs indications.

Les quatre observations que nous citons ici, ont été heureusement influencées par le traitement au novarsénobenzol. L'amélioration a été rapide et a permis à ces malades de reprendre une alimentation

primitivement impossible : la guérison locale a été complète et de plus l'état général a été parallèlement heureusement influencé. Le gain ainsi obtenu a laissé aux malades une survie certaine dans des conditions de bien-être relatif.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

P.-Emile WEIL et P.-Isch.-WALL. Le sang N° 6, 1932

K., algérien, manœuvre, 32 ans, entre dans le service le 1^{er} mars 1931 pour des douleurs de gorge remontant à une semaine et s'accompagnant de fièvre et de prostration.

Dans ses antécédents on retrouve du paludisme vers l'âge de 15 ans et il aurait eu des accès jusqu'en 1923. Il nie toute syphilis.

Il est marié, sa femme est en bonne santé et sa petite fille âgée de 7 mois est bien portante.

A l'examen du malade on est frappé de l'importance des signes bucco-pharyngés : le malade écarte avec difficulté les arcades dentaires et peut à peine tirer la langue ; celle-ci est sèche, tuméfiée, recouverte d'un enduit blanc-grisâtre, adhérent, recouvrant de multiples petites ulcérations. Il existe, en outre, une stomatite intense, les gencives et les parois jugales sont tuméfiées, couvertes de pseudo-membranes sanieuses, noirâtres, la muqueuse sous-jacente est ulcérée, saignante. Les amygdales, difficiles à apercevoir, sont saillantes et recouvertes du même enduit.

Les ganglions sous-maxillaires sont les plus hypertrophiés (volume d'une amende à une noix), mais tous les

groupes, cervicaux, axillaires, inguinaux, présentent des ganglions augmentés de volume et durs.

La rate est modérément augmentée et son pôle inférieur est à deux travers de doigt au-dessous des fausses côtes

Le foie est normal (cœur, poumons, système nerveux R. à S.).

Il existe enfin un syndrome infectieux assez sévère, température au-dessus de 39°, pouls à 100, avec abattement et même anxiété.

Examen du sang à l'entrée :

G. R. : 4. 510.000.

H. : 90.

G. B. : 12.500.

Poly. neutro. : 4.

Lymphocytes : 5.

Grands monos. : 2.

Myélocytes : 1.

Cellules souches : 88.

Évolution. — Le malade reçoit à partir du 3, quotidiennement, 0,15 intraveineux de Novar, Cinq injections consécutives. Des badigeonnages fréquents avec un collutoire de Novar à 1p. 50 sont également prescrits. La température tombe le 7 à 36°9 le matin, 37°4 le soir.

En même temps, l'état local s'améliore : la tuméfaction des muqueuses bucco-pharyngées s'atténue, d'abord au niveau des gencives et des joues, puis des amygdales.

Le 10 mars, le malade reçoit une deuxième injection de 0,30, et à ce moment, les fausses membranes sont tombées et les muqueuses cicatrisées. Il n'accuse plus aucun trouble fonctionnel.

La température remonte aux environs de 38°, et la leucémie continue à évoluer pour son propre compte.

Le 23 mars :

G. R. : 2.390.000.

H. : 70.

G. B. : 230.200.

Myélocytes : 2.

Cellules souches : 98.

Le malade s'anémie progressivement et meurt le 1^{er} avril.

OBSERVATION II

P. Emile WEIL et P. ISCH-WALL. Le Sang 1932. N° 6

M. P., 49 ans, chauffeur, est traité depuis mars 1927, pour une leucémie chronique lymphoïde avec ganglions et rate. Examen du sang, 8 mars 1927 :

G. R. : 4.300.000.

G. B. : 43.000.

Poly : 30.

Grands monos : 10.

Lymphos. : 60.

Très sensible aux rayons X, sa maladie est complètement arrêtée par une série de séances en 1927, une reprise est jugulée en 1929 par une deuxième série. Malheureusement, la 3^e rechute, en novembre 1931, n'est qu'à peine influencée par 16 séances, qui se terminent en février 1932. Le 19 mars 1932, le sang montre l'aspect suivant :

G. R. : 4.930.000.

G. B. : 49.800.

Poly neutro : 7.

Moyens monos : 93.

Le 1^{er} avril, le malade va voir son dentiste pour une douleur dentaire et celui-ci le renvoie en constatant une petite ulcération palatine à la base de la canine supérieure droite, ulcération dont il ne s'explique pas la nature.

Le 4 avril, nous revoyons le malade avec un état infectieux marqué, prostration, température au-dessus de 39°, et une ulcération palatine profonde, de la dimension d'une

pièce de 0 fr. 50, recouverte d'une fausse membrane épaisse, sanieuse ; le bord gauche de la langue présente une petite ulcération du même aspect, le malade reçoit 15 centigrammes de novar intra-veineux.

Le 6 et 8 avril, 30 centigrammes de novar, les deux érosions palatines et linguales se sont étalées jusqu'aux dimensions d'une pièce de 2 francs. Elles entraînent des troubles fonctionnels intenses et une fétidité abominable de l'haleine. La température oscille entre 38°2 et 39°2.

Le 11 avril, 0,45 de novar. La fausse membrane de l'ulcération linguale est tombée, le fond de celle-ci est rose et bourgeonnant. La température s'abaisse aux environs de 38°.

Les 13 et 15, 0,45 de novar. La fausse membrane du palais est tombée à son tour ; il n'y a plus de troubles fonctionnels, le malade s'alimente.

Le 18 dernière injection de 0,30 (total de la série 2 gr. 40).

La température est normale depuis le 15, la surface des deux ulcérations diminue.

G. R. : 3.400.000

G. B. : 92.000.

Poly-neutro : 1,5.

Cellules souches : 98,5.

OBSERVATION III

Communiquée par M. P. E. WEIL et ISCH-WALL

P. P. 37 ans, employé de commerce est traité depuis mai 1931 pour leucémie myéloïde, avec rate énorme.

Examen du sang le 21 mai 1931 :

G. R. : 3.750.000.

H. : 80.

G. B. : 330.000.

V. g. : 1.06.

Poly neutro : 45.5.

eosino : 2.5.

baso : 0.5.

lympho : 1.

myelo : 35.

Myelo-basoph : 1.5.

Myelo-eosino : 0.5.

metamyelo : 12.5.

promyelo : 1.

Traité par la radiothérapie. La maladie est arrêtée.

Examen du sang le 7 novembre 1931 :

G. R. : 5.190.000.

H. : 90.

G. B. : 5.100.

V. g. : 0.87.

Polyneutro : 76.

eosino : 4.

baso : 1.

M. Mono : 12.

G. Mono : 1.

Myelo : 4.

Métamyelo : 2.

En janvier 1933 il y a une rechute qu'on traite par la radiothérapie. Le 26 janvier intervient un épisode grippal : fièvre, courbature, vomissement et angine très marqué, on hospitalise le malade : il sort le 8 février guéri de la grippe, mais reste fatigué.

Le 23 février revient consulter. On trouve des adénopathies : ganglions sous-mastoïdiens, sous-masculaires, axillaires, douloureux au palper. La rate reste dans l'état noté le 8 février.

Examen du sang le 2 mars :

G. R. : 3.490.000.

G. B. : 79.400.

Poly. : 16.

M. Mono. : 3.

Myelo-neutro. : 13.

Metamyelo. : 17.

Cellules souches. : 47.

Le malade est vu le 10 mars chez lui ; il présente une grosse gêne à la déglutition, outre un état fébril (oscillations entre 38°5-39°5), un amaigrissement considérable et une fatigue générale intense. A l'examen de la bouche on trouve sur chaque amygdale une grande ulcération, de la dimension d'une pièce de 50 centimes, recouverte d'une fausse membrane grisâtre ; la gorge est d'une façon générale rouge vineuse, d'autres ulcérations sont visibles sur la paroi du pharynx.

La langue est sèche, les gencives gonflées, douloureuses, mais sans ulcérations. On remarque sur le dos, au niveau de l'apophyse épineuse de la 5^e D. une petite tumeur plate, oblongue transversalement de 2 centimètres de diamètre, un peu saillante, mais sans modifications de la couleur de l'épiderme.

On fait une injection intraveineuse de 0.30 de novar deux fois par semaine, à la deuxième injection le malade ressent un soulagement et les ulcérations diminuent d'étendue, la rougeur diffuse est moins marquée. A la quatrième injection la guérison des ulcérations est complète, la température est tombée et reste aux environs de 38°. Il n'y a plus qu'une sécheresse très grande de la muqueuse buccale. On trouve sur la pourtour de la poitrine et le cou une cinquantaine de petites tumeurs dermiques de la grosseur d'une lentille.

Examen du sang le 5 avril :

G. R. : 760.000.

G. B. : 546.000.

Cellules souches : 100.

Le malade meurt le 7 avril.

OBSERVATION IV

Inédite. Service du Dr P. Emile WEIL à Tenon

Ch. W. 57 ans, cordonnier traité depuis mai 1932, pour une leucémie chronique lymphoïde avec ganglions et rate.

Examen du sang le 19 mai 1932 :

G. R. : 790.000.

H. : 25.

G. B. : 358.000.

V. g. : 1,5.

Poly. : 2.

Grands monos. : 5.

Lymphos. : 93.

Le malade est traité par le foie de veau, pancrinol, transfusions du sang, radiothérapie et une amélioration est obtenue. Le 29 octobre 1932 le sang montre l'aspect suivant.

G. R. : 4.650.000.

H. : 70.

G. B. : 62.000.

V. g. : 0.75.

Poly. : 25.

G. Mono. : 2.

Lymphos. : 70.

Myelos. : 1.

Métamyelos. : 2.

C'est une amélioration passagère. En décembre 1932, rechute fièvre persistant aux environs de 38°; on traite par l'Ixium. Il y a de nouveau légère amélioration la fièvre revenant à 37°5.

Le 30 mars 1933, élévation de la température à 39°2. Le malade se plaint de douleurs gingivales.

Le 1^{er} avril température à 40°2. L'examen de la bouche du malade révèle

Une ulcération sanieuse couverte d'un enduit grisâtre encerclant la face externe de la racine de la 2^e incisive droite, inférieure (5 millimètres sur 5 millimètres) ; elle présente des bords irréguliers et est douloureuse au toucher :

une ulcération noirâtre (1 centimètre sur 5 millimètres) mal limitée au niveau de la 2^e incisive droite supérieure ;

Les gencives sont tomenteuses, saignent au contact, sont oedématisées et douloureuses.

Examen du sang :

G. R. : 3.810.000.

H. : 70.

G. B. : 6.600.

Poly. : 3.

Moyens Mono. : 72.

Grands mono. : 1.

Cellules souches. : 1.

Cellules anormales. : 3.

Mononuclées. : 20.

Le malade reçoit 15 centigrammes de novar intraveineux.

Le 3 avril 30 centigrammes de novar. Le 4 avril la température est à 38°. le malade est fatigué et abattu. Les ulcérations restent stationnaires, mais on remarque de petites ulcérations au niveau des grosses molaires.

Le 5 avril injection intraveineuse de 30 centigrammes de novar ; badigeonnage avec collutoire de novar à 4 p. 50.

Le 7 avril 30 centigrammes de Novar. La température est à 37°.

Les gencives sont moins tomenteuses, la fausse-membrane de l'ulcération inférieure est tombée. L'ulcération supérieure reste stationnaire.

Le 10 avril 1933. Le malade commence à s'alimenter. L'ulcération inférieure est en voie de cicatrisation. La supérieure montre un fond rose. Les incisives droites supérieures et inférieures sont déchaussées par élimination de la gencive

Le 11 avril dernière injection de 30 centigrammes de

novar. Les gencives ne sont plus oedématisées : l'ulcération supérieure en voie de cicatrisation.

On continuera les badigeonnages au collutoire.

Le 14 avril guérison complète des ulcérations. Le malade reprend une alimentation normale.

26 avril, le malade a repris du poids ; les gencives sont en bon état.

Examen du sang.

G. R. : 1.830.000.

G. B. : 3.800.

Poly-neutro. : 3.

Lymphos. : 9.

Moyens Monos. : 40.

Grands monos. : 37.

Cellules anormales. : 10.

Cellule souche. : 1.

CONCLUSIONS

1^o Les lésions bucco-pharyngées sont des symptômes fréquents et importants dans la leucémie aiguë, tant primitive que secondaire à une leucémie chronique. Ces accidents sont des plus douloureux et entraînent des troubles fonctionnels graves, difficulté ou même impossibilité de l'alimentation.

2^o On peut, grâce au traitement novarsénobenzolé, guérir ces accidents. Le novarsénobenzol agit avec la même vigueur et la même rapidité qu'on est accoutumé d'observer dans l'angine de Vincent. L'état de résistance très amoindrie des leucémiques aiguës à l'infection, demande un traitement des lésions bucco-pharyngées plus actif que dans l'angine de Vincent ; l'application locale du médicament étant insuffisante, il faut agir par la voie intra-veineuse.

L'amélioration de l'état local permet au malade de reprendre une alimentation primitivement impossible et rend au malade un bien-être relatif.

3^o Les résultats heureux de ce traitement (qu'on doit considérer comme un véritable traitement

d'épreuve, celui-ci n'influençant que la lésion des muqueuses et laissant le processus hématologique évoluer inexorablement) montrent que les lésions bucco-pharyngées de la leucémie aiguë ne sont pas spécifiques, mais sont dues à des infections secondaires exaltées sur un organisme aux défenses amoindries par la disparition des granulocytes du sang. Et nous croyons pouvoir étendre ces conclusions à tous les accidents bucco-pharyngés des autres processus agranulocytaires toxiques (arséno benzènes) ou infectieux (angine de syndrome agranulocyttaire).

VU :

Le Doyen,

BALTHAZARD.

VU :

Le Président de la Thèse,

CLERC.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- P. Noël FIESSINGER. — *Les leucémies dans Traité de Médecine et thérapeutique de Brouardel-Gilbert-Thoinot*. T. XXIV, 1931.
- P. Emile WEIL et Marcel BLOCH. — *Pathologie médicale*, Besançon, t. V.
- Gabriel BOUDET. — *Leucémie aiguë*, Thèse de la Faculté de Médecine de Paris, 1910.
- Robert GORY. — *Contribution à l'étude clinique de la Leucémie aiguë*, Thèse de la Fac. de Méd. de Paris, 1924.
- Dr FOUREST. — A propos d'un cas de leucémie aiguë. *L'Odontologie*, N° 1130, novembre 1927.
- J. LEBEDINSKY. — *Gingivo-stomatites et polymicrobisme buccal*. Th. Fac. méd., Paris, 1898
- J. LEBEDINSKY. — Le milieu buccal et son équilibre biologique. *Archives de Stomatologie*, 1901.
- GALLIARD et GENDRON. — Leucémie aiguë avec énorme tuméfaction des gencives sans hémorragies, *Bull et Mém. de la Soc. des hôp. de Paris*, 6 mai 1910, p. 457.
- FREY et RUPPE. — *Pathologie de la bouche et des dents*, 1931, p. 467.
- Jean BROUSSOLLE. — *La leucémie aiguë*, Th. Fac. Méd., Paris 1921.
- GILBERT et P. E. WEIL. — Leucémie. *Traité du sang*, Gilbert et Wimberg, 1913.
- P. Emile WEIL et ISCH-WALL. — Guérisons des stomatites ulcéro-membraneuses de la leucémie aiguë par le traitement novarsénobenzolé. *Le sang*, n° 6, 1932, p. 698.

- ACHARD et FLANDRIN. — Angine de Vincent traitée par le 606. *Bull. et Mém. Soc. de Hôp. de Paris*, 28 avril 1911.
- ACHARD et DESBOUIS. — Traitement local de l'A. V. par l'arsénobenzol. *Bull Acad. Méd.*, 1912, 2^e semestre.
- GERBER. — Die nicht spezifischen ulcerösen Erkrankungen der Mundrachenhöhle und Salvarsan. *München med. Wehnsch.*, 1910, p. 432-456.
- LE BLAYE. — Stomatite mercurielle traitée par l'Arsénobenzol. *Progrès médical*, 22 juillet 1911.
- LE GOFF. — *Contribution à l'angine de Vincent*. Th. Paris, 1925.

